

# Riesgo de síndrome metabólico y sus componentes en personas con esquizofrenia y trastornos psicóticos afines, trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor: un análisis sistemático y metanálisis

DAVY VANCAMPFORT<sup>1,2</sup>, BRENDON STUBBS<sup>3</sup>, ALEX J. MITCHELL<sup>4,5</sup>, MARC DE HERT<sup>1</sup>, MARTIEN WAMPERS<sup>1</sup>, PHILIP B. WARD<sup>6</sup>, SIMON ROSENBAUM<sup>6</sup>, CHRISTOPH U. CORRELL<sup>7,8</sup>

<sup>1</sup>UPC KU Leuven, Campus Kortenberg, Department of Neurosciences, KU Leuven - University of Leuven, Kortenberg, Belgium; <sup>2</sup>Department of Rehabilitation Sciences, KU Leuven - University of Leuven, Leuven, Belgium; <sup>3</sup>School of Health and Social Care, University of Greenwich, Eltham, London, UK;

<sup>4</sup>Department of Psycho-oncology, Leicestershire Partnership NHS Trust, Leicester, UK; <sup>5</sup>Department of Cancer and Molecular Medicine, University of Leicester, Leicester, UK; <sup>6</sup>School of Psychiatry, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia; <sup>7</sup>Zucker Hillside Hospital, Glen Oaks, NY, USA;

<sup>8</sup>Hofstra North Shore LIJ School of Medicine, Hempstead, NY, USA

*El síndrome metabólico (MetS) y sus componentes son precursores frecuentes de enfermedades cardiovasculares. El objetivo principal de este análisis y metanálisis fue evaluar la prevalencia del síndrome metabólico y sus componentes en personas con esquizofrenia y trastornos psicóticos relacionados, trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor, comparando sujetos con diferentes trastornos y tomando en cuenta variables demográficas y utilización de medicación psicoactiva. El objetivo secundario fue comparar la prevalencia de MetS en personas con alguno de los trastornos seleccionados por contraposición a testigos de la población general equiparados. La prevalencia de MetS combinada en personas con enfermedades mentales graves fue 32,6% (IC del 95%: 30,8% - 34,4%; N = 198; n = 52.678). Los metanálisis de riesgo relativo establecieron que no hubo ninguna diferencia significativa en la prevalencia de MetS en estudios en los que se comparó directamente la esquizofrenia con el trastorno bipolar y en los que se comparó directamente el trastorno bipolar con el trastorno depresivo mayor. Solo en dos estudios se comparó directamente a las personas con esquizofrenia y trastorno depresivo mayor, lo que impidió los cálculos metanalíticos. La edad mayor y un índice de masa corporal más alto fueron factores moderadores importantes en el modelo de regresión demográfica final ( $z = -3,6$ ;  $p = 0,0003$ ;  $r^2 = 0,19$ ). Las personas tratadas con todos los antipsicóticos individuales tuvieron un riesgo de MetS significativamente más alto ( $p < 0,001$ ) que los participantes que nunca habían recibido tratamiento con antipsicóticos. El riesgo de MetS fue significativamente más alto con clozapina y olanzapina (excepto frente a clozapina) que con otros antipsicóticos, y significativamente más bajo con aripiprazol que con otros antipsicóticos (excepto frente a amisulprida). En comparación con testigos de la población general equiparados, las personas con enfermedades mentales graves tuvieron un incremento significativo en el riesgo de MetS (RR = 1,58; IC del 95%: 1,35 a 1,86;  $p < 0,001$ ) y todos sus componentes, con excepción de la hipertensión ( $p = 0,07$ ). Estos datos señalan que el riesgo de MetS aumenta similarmente en los subgrupos diagnósticos de enfermedades mentales graves. En estos pacientes se necesitan la detección sistemática y el tratamiento interdisciplinario de trastornos médicos y conductuales. Se deben tomar en cuenta los riesgos de antipsicóticos individuales al seleccionar los tratamientos.*

**Palabras clave:** Síndrome metabólico, enfermedades mentales graves, esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno depresivo mayor, antipsicóticos

(World Psychiatry 2015;14:339-347)

Las personas con enfermedades mentales graves (EMG), entre ellas esquizofrenia y trastornos psicóticos relacionados, trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor (MDD), experimentan una tasa de mortalidad dos a tres veces mayor que la población general (1,2). Esta brecha en la mortalidad se traduce en un acortamiento de la esperanza de vida de 10 a 20 años (3,4) la cual al parecer sigue disminuyendo (5). Alrededor del 60% de la mortalidad excesiva observada en las EMG se debe a comorbilidad física, predominantemente enfermedades cardiovasculares (CVD) (6). Los factores que predisponen a las personas con EMG a los trastornos cardiovasculares son la medicación antipsicótica y los estilos de vida no saludables (7) así como una reducción de su probabilidad de recibir los niveles de atención médica normales (8-12).

Se ha introducido el concepto de síndrome metabólico (MetS) para ayudar a los profesionales clínicos a identificar y a tratar a los pacientes con un mayor riesgo de CVD. Se define el MetS por una combinación de obesidad central, hipertensión arterial, bajas concentraciones de colesterol de las lipoproteínas de gran densidad (HDL), incremento de los triglicéridos e hiperglucemia. En la población general, estos factores de riesgo com-

binados se han relacionado con la aparición de trastornos cardiovasculares y una mortalidad excesiva (13-15). Las definiciones actuales (16-19) para el síndrome metabólico tienen como propósito ser fáciles de utilizar en el contexto clínico y transmitir umbrales diagnóstico similares (20). Sin embargo, el papel que desempeña la obesidad abdominal es central para la definición de MetS por la Federación Internacional de Diabetes (IDF) (18), con la provisión de umbrales específicos étnicos para el perímetro de la cintura, en tanto que la obesidad central no es un criterio obligatorio en la definición del síndrome metabólico del Panel del Tratamiento del Adulto III (ATP III) del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (NCEP) (16,17). Como un trastorno prevalente y un indicador de trastornos cardiovasculares en diferentes grupos raciales, de género y de edad, el síndrome metabólico brinda la oportunidad de identificar a poblaciones con alto riesgo y evitar el avance de algunas causas principales de morbilidad y mortalidad (20).

Metanálisis previos (21-24) documentaron que las personas con EMG tienen más riesgo de presentar MetS que la población general. Un estudio metanalítico breve en que se compararon las frecuencias de MetS en pacientes con esquizofrenia y

trastorno bipolar reveló que estas poblaciones tienen un riesgo similar (25). Sin embargo, estos hallazgos debieran interpretarse con cautela, ya que se efectuaron comparaciones a nivel de estudio y no se limitaron a estudios de comparación directa de las dos poblaciones, y las muestras de pacientes no fueron equiparadas en cuanto a edad y duración de la enfermedad (26). En la actualidad no se dispone de comparaciones metanalíticas de la esquizofrenia y los trastornos psicóticos relacionados o el trastorno bipolar con el trastorno depresivo mayor. Así mismo no existe en la bibliografía datos metanalíticos que incluyan todos los subgrupos diagnósticos importantes de EMG (es decir, esquizofrenia y trastornos psicóticos relacionados por contraposición a trastorno bipolar por contraposición a trastorno depresivo mayor).

Los análisis combinados a gran escala en la población con enfermedades mentales graves son muy relevantes, ya que posibilitan la investigación de factores de riesgo a través de un gran número de estudios y participantes, explorando factores de riesgo para MetS relacionados con las EMG y separándolos de los que son independientes de los mismos. Los datos combinados de categorías diagnósticas importantes permiten la investigación del efecto de las variables demográficas (edad, duración de la enfermedad, género sexual, contexto, región geográfica) y tratamientos (sobre todo estabilizadores afectivos y antipsicóticos, así como polifarmacoterapia frente a monoterapia). Si se observa la estratificación del riesgo, esto podría servir de guía para los profesionales clínicos en la vigilancia y el tratamiento.

Llevamos a cabo un análisis sistemático y metanálisis para evaluar la prevalencia combinada de MetS y sus componentes en personas con esquizofrenia y trastornos psicóticos relacionados, trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor, seleccionando estudios en los que se compara directamente a sujetos con diferentes trastornos y tomando en cuenta variables demográficas y utilización de medicación. Nuestro objetivo secundario fue comparar la prevalencia de MetS en personas con alguno de los trastornos seleccionados en comparación con los testigos de la población general equiparados.

## MÉTODOS

### Criterios de inclusión y exclusión

El análisis sistemático fue realizado de acuerdo con las directrices de metanálisis de estudios de observación en epidemiología (MOOSE) (27) y en congruencia con los apartados de notificación preferidos para la norma de análisis sistemáticos y metanálisis (PRISMA) (28). Incluimos estudios de observación (transversales, retrospectivos y prospectivos) en adultos que cumplieran los siguientes criterios: a) un diagnóstico de esquizofrenia o de un trastorno psicótico relacionado, trastorno bipolar o trastorno depresivo mayor de acuerdo con el DSM-IV o la ICD-10, independientemente del contexto clínico (pacientes hospitalizados, ambulatorios o mixtos), y b) un diagnóstico de MetS de acuerdo con ATP-III no modificada (16), ATP-III-A (17), IDF (18) y normas de la Organización Mundial de la Salud (19). Para un estudio aleatorizado controlado, extrajimos las variables de interés al inicio. No hubo restricciones de idioma o de tiempo.

Para estimar la prevalencia de síndrome metabólico, excluimos estudios con: a) diagnósticos no normalizados, b) definiciones no

normalizadas de MetS, c) datos insuficientes para la extracción de las frecuencias de MetS, d) restricción a los pacientes con o sin riesgo de enfermedades cardiovasculares y e) restricción a niños o adolescentes. En el caso de múltiples publicaciones en el mismo estudio, solo se incluyó el artículo más reciente o el que tenía la muestra más extensa. Cuando fue necesario, establecimos contacto con los autores principales o para correspondencia de los estudios potenciales a fin de confirmar su elegibilidad, o indagar las variables de interés si no estaban disponibles en la publicación.

### Criterios de búsqueda, selección de estudio y evaluación crítica

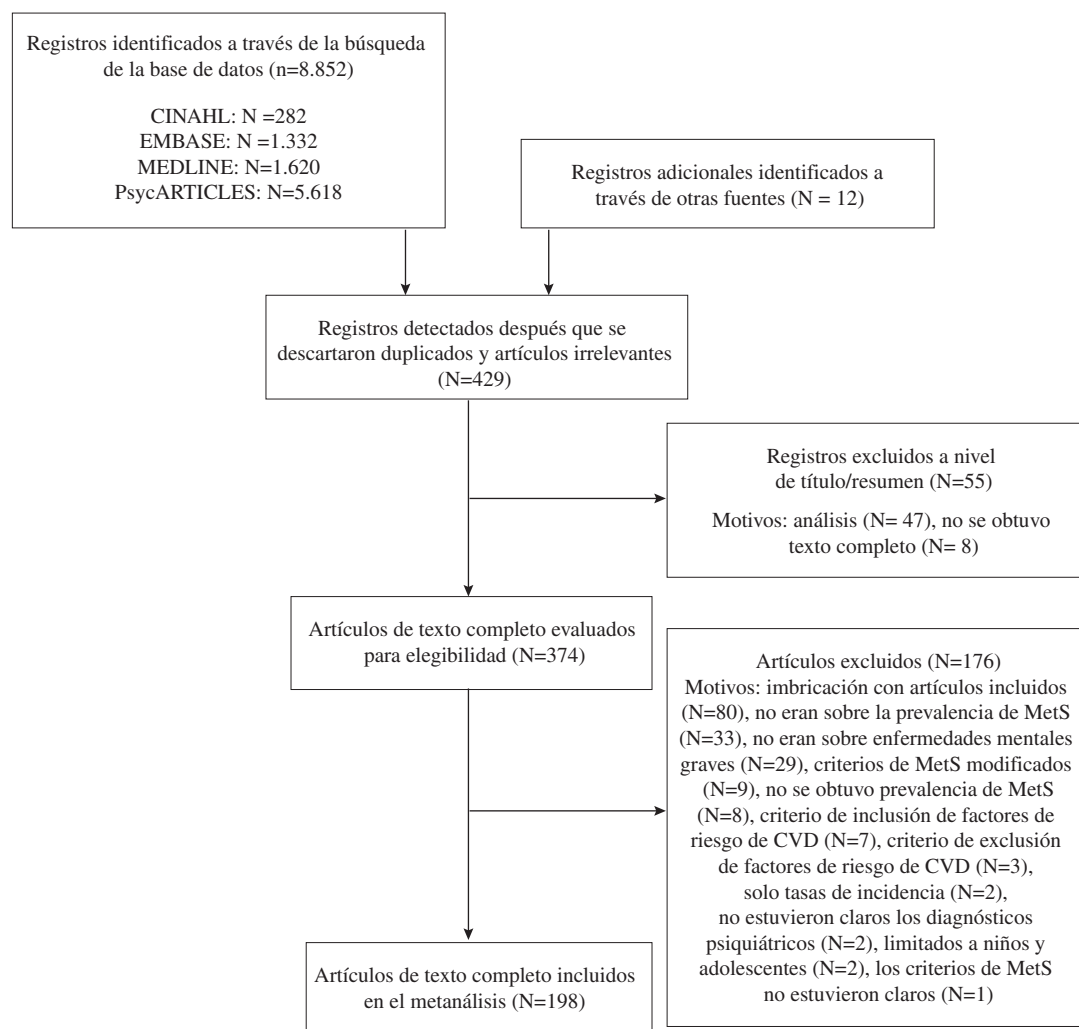
Dos autores independientes (DV, BS) realizaron una búsqueda en las bases de datos de MEDLINE, PsycARTICLES, EMBASE y CINAHL desde el inicio de las bases de datos hasta el 1 de enero del 2015. Las palabras clave que se utilizaron fueron “síndrome metabólico” Y “enfermedades mentales graves” O “esquizofrenia” O “trastornos bipolares” O “depresión” O “trastorno depresivo” en el título, el resumen o en los campos de términos del índice. Así mismo, se llevaron a cabo búsquedas manuales utilizando las listas bibliográficas de los artículos obtenidos y de metanálisis recientes (21-24).

Después de la extracción de los duplicados, los revisores seleccionaron los títulos y los resúmenes de todos los artículos potencialmente elegibles. Los dos autores aplicaron los criterios de elegibilidad y se ideó una lista de artículos de texto completo a través de un consenso. Los revisores luego consideraron todos los textos de estos artículos y se estableció la lista final de los artículos incluidos a través de un consenso. Un tercer revisor (AJM) intervino como mediador durante todo este proceso.

Se llevó a cabo la evaluación metodológica según las normas de PRISMA (28), lo que comprendió evaluación del sesgo (factores de confusión, datos imbricados, sesgo de publicación). Se evaluó el sesgo de publicación utilizando el método de regresión de Egger (29) y la prueba de Begg-Mazumbar (30), con un valor de  $p < 0,05$  lo que señaló la existencia de sesgo.

### Análisis estadísticos

Combinamos los datos de estudios individuales utilizando el método de proporción de DerSimonian-Lair con StatsDirect (31). Se utilizó el método de podar y completar (32) para efectuar el ajuste de la estimación global con respecto a la asimetría del gráfico de embudo. Dada la heterogeneidad prevista, se utilizó un metanálisis de efectos aleatorios. Se midió la heterogeneidad con la estadística de la Q, generando un valor de la p para la X<sup>2</sup> en la que una  $p < 0,05$  indica heterogeneidad significativa de los resultados combinados. Calculamos el riesgo relativo (RR) para investigar la prevalencia del síndrome metabólico y sus componentes dentro de los subgrupos de enfermedades mentales graves y entre ellos; lo último solo en los estudios en que se compararon directamente subgrupos diagnósticos. Así mismo, comparamos la prevalencia de MetS entre las personas con esquizofrenia, trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor por contraposición a los grupos de control de la población general que fueron equiparados en cuanto a edad y género sexual, utilizando también solo datos de estudios en los cuales



**Figura 1.** Organigrama para la estrategia de búsqueda. MetS, síndrome metabólico; CVD, enfermedades cardiovasculares

se compararon directamente. En los dos análisis solo se incluyeron las comparaciones de grupos de EMG específicos o un grupo de EMG con un grupo de la población general equiparada que se habían realizado dentro de un mismo estudio, a fin de minimizar la variabilidad de las frecuencias de MetS debido al muestreo diferente y a los procedimientos de evaluación.

A fin de incrementar la homogeneidad de muestras comparadas y eliminar estudios más pequeños con estimaciones puntuales menos precisas, también llevamos a cabo análisis de sensibilidad restringiendo la muestra a estudios demográficos extensos. Así mismo, en toda la serie de datos, realizamos análisis de subgrupos (incluyendo pruebas de la X<sup>2</sup>, pruebas de la t, oportunidades relativas) para investigar diferencias entre los tres principales subgrupos diagnósticos y entre el primer episodio y la enfermedad de múltiples episodios, diferencias de género sexual y diferencias en esquemas de medicación (antipsicóticos, antidepresivos, estabilizadores afectivos, monoterapia frente a polifarmacoterapia) y regiones geográficas. A fin de disminuir la heterogeneidad, no calculamos diferencias diagnósticas y de género entre los estudios, sino que combinamos solo datos de estudios en que se compararon estas diferencias a nivel del paciente.

Además, llevamos a cabo análisis de metarregresión para investigar posibles factores moderadores (edad, porcentaje de

hombres, duración de la enfermedad, índice de masa corporal, tasas de tabaquismo) con el programa Metanálisis Exhaustivo (versión 3). Por último, dado que los pacientes con un primer episodio de esquizofrenia y aquellos con esquizofrenia crónica tienen diferencias significativas en cuanto a edad, y puesto que la edad mayor es un factor moderador significativo de tasas de MetS más elevadas, también llevamos a cabo un análisis de metarregresión multifactorial, añadiendo en el análisis como variables tanto la esquizofrenia de primer episodio como la de múltiples episodios y la edad.

## RESULTADOS

### Resultados de la búsqueda y participantes incluidos

Nuestra búsqueda generó 429 publicaciones, de las cuales 198 cumplieron los criterios de inclusión (Figura 1). La lista de estudios incluidos y excluidos (con los motivos) está disponible para todo interesado. La muestra final comprendió 52.678 personas singulares con EMG. Los tamaños de las muestras fluctuaron de 14 a 3.568 participantes, con un tamaño medio de la muestra de 264. La media de edad fue 41,3 años (rango 22,2 a 73,2) y la

duración media de la enfermedad fue 12,4 años. Cincuenta y siete estudios (n = 12.560) informaron frecuencias de tabaquismo y la mitad de los participantes incluidos (50,4; IC del 95%: 46,7% - 54,0% - Q = 1192,0; p < 0,001) fumaban. La media del índice de masa corporal de la muestra fue 27,3 (DE = 2,7).

## Prevalencia del síndrome metabólico y sus componentes

La prevalencia media ponderada estimada del síndrome metabólico fue de un 32,6 % (IC del 95%: 30,8% - 34,4%; Q = 3696; p < 0,001, n = 52.678). La prueba de Begg-Mazumdar (tau-b de Kendall = 0,15, p = 0,0015) y la prueba de Egger (sesgo = 1,46; IC del 95%: 0,15 - 2,77; p = 0,0292) indicó algún sesgo de publicación. El método de podar y completar demostró que el ajuste con respecto al sesgo de publicación tenía escaso efecto sobre la estimación combinada del síndrome metabólico, la cual fue prácticamente idéntica (32,5%; IC del 95%: 30,8% - 34,2%; Q = 2991, p < 0,01, n = 52.678). La restricción del análisis a los estudios basados en la población (n = 29, n = 18.594), la prevalencia media ponderada general de MetS fue 35,9% (IC del 95%: 31,8%-40,0%; Q= 934,8, p < 0,001).

En sesenta y cinco estudios se informó sobre la frecuencia de obesidad definida como perímetro de la cintura > 102 en varones y más que 88 cm en mujeres (ATP-III o ATP-III-A), en tanto que 14 estudios informaron la frecuencia de obesidad después de los criterios de IDF específicos de grupo étnico. En general, la proporción de pacientes con obesidad abdominal fue del 50,3% según las definiciones de la ATP (n = 20.210; IC del 95%: 46,9% - 53,7%; Q = 1,6, p < 0,001) y del 63,2% de acuerdo con la IDF (N = 3.789; IC del 95%: 53,6% - 72,3%; Q = 480,9, p < 0,001). En estudios en que se informó sobre la hiperglucemia, la frecuencia fue de un 18,8% (N = 56, n = 17.508; IC del 95%: 16,6% - 21,2%; Q = 906,9, p < 0,001) cuando el umbral fue  $\geq 110$  mg/100 ml (ATP III), en tanto que fue del 23,0% (N = 28, n = 8.205; IC del 95%: 17,3 - 29,2%; Q = 1,1, p < 0,001) cuando el umbral fue  $\geq 100$  mg/100 ml (ATP-III-A e IDF). La hipertrigliceridemia estuvo presente en un 36,2% (N = 87, n = 26.577; IC del 95%: 33,1% - 39,3%; Q = 2,7, p < 0,001). Las concentraciones bajas de colesterol de las HDL se presentaron en un 39,1% (N = 86, n = 26.193; IC del 95%: 36,4% - 41,9%; Q = 1,9, p < 0,001). La hipertensión (ATP-III, ATP-III-A e IDF) se presentó en un 39,3% (N = 88, n = 27.441; IC del 95%: 36,1% - 42,5%; Q = 2,7, p < 0,001).

## Análisis de subgrupos y factores predictores de síndrome metabólico

### Subgrupos diagnósticos

La prevalencia de MetS combinada fue 33,4% (IC del 95%: 30,8% - 36,0%; Q = 1955,0, p < 0,001) en personas con esquizofrenia (N= 93, n = 29.596) y 34,6% (IC del 95%: 29,3% - 40,0%; Q = 1110,2; p < 0,001) en aquellos con un trastorno psicótico relacionado (N = 13, n = 2.850). Se observaron prevalencias del síndrome metabólico combinadas similares en pacientes con trastorno bipolar (31,7%; IC del 95%: 27,3 - 36,3%; Q = 843,5, p < 0,001; N = 33, n = 5.827) y trastorno depresivo mayor (31,3%, IC del 95%: 27,3% - 35,5%; Q=142,7, p < 0,001; N=19, n = 5.415).

En estudios basados en la población, la prevalencia combinada de síndrome metabólico fue 38,9% (IC del 95%: 34,6% - 43,4%; Q = 458,1%, p < 0,001; N = 20, n = 12.770) para la esquizofrenia y 22,7% (IC del 95%: 20,4% - 25,1%; Q = 2,28, p = 0,31; N = 3, n = 1.503) para el trastorno depresivo mayor. Los datos para el trastorno bipolar fueron insuficientes.

El riesgo relativo de síndrome metabólico frente a testigos sanos equiparados con respecto a edad y género sexual fue 1,87 en la esquizofrenia y trastornos psicóticos relacionados (IC del 95%: 1,53 - 2,29; p < 0,001; Q = 18,3, p = 0,03; N = 11, n = 1.413), 1,58 en el trastorno bipolar (IC de 95%: 1,24 - 2,03; p < 0,001; Q = 6,6; p < 0,25; N = 6, n = 1.125) y 1,57 en el trastorno depresivo mayor (IC del 95%: 1,38 - 1,79; p < 0,001; Q = 19,0; p = 0,26; N = 17, n = 5.267).

Los metanálisis de riesgo relativo documentaron que no había diferencia significativa en el síndrome metabólico en estudios en los que se comparó directamente la esquizofrenia (39,2%; IC del 95%: 30,5% - 48,3%; n = 2.338) por contraposición al trastorno bipolar (35,5%; IC del 95%: 27,0 - 44,3%; n = 2.077) (N=10, RR= 0,92, IC del 95%: 0,79% - 1,06%; X<sup>2</sup> = 1,33, p = 0,24; Q = 21,3, p < 0,011). Así mismo, no hubo diferencias en el estudio en que se comparó directamente el trastorno bipolar (29,2%, IC del 95%: 14,5% - 46,2%; n=137) con el trastorno depresivo mayor (34,0%, IC del 95%: 19,4% - 50,3%; n= 176) (N= 4; RR 0,87, IC del 95%: 0,48 - 1,55; X<sup>2</sup> = 0,21, p = 0,64; Q = 7,73, p = 0,0518). Solo en dos estudios se comparó directamente el síndrome metabólico en personas con esquizofrenia y trastorno depresivo mayor, lo que impidió cálculos metanalíticos.

Al comparar el síndrome metabólico en pacientes con primer episodio por contraposición a múltiples episodios dentro de subgrupos de enfermedad, los pacientes con psicosis de primer episodio (13,7%, IC del 95%: 10,4% - 16,9%; Q = 8,659; p = 0,034; N = 4, n = 424) tuvieron un riesgo de síndrome metabólico significativamente más bajo que aquellos con esquizofrenia de múltiples episodios (34,2%; IC del 95%: 30,8% - 36,0%; Q = 1,955; p < 0,001; N = 105, n = 29.596) (z = -8,9, p < 0,001). A fin de evaluar si la diferencia en las tasas de síndrome metabólico permanecía significativa cuando se incluyó la edad en los análisis, llevamos a cabo un análisis de metarregresión multifactorial. Dentro de este combinamos la prevalencia de síndrome metabólico en la esquizofrenia de primer episodio y de múltiples episodios y hallamos que, aunque la media de edad pronosticaba la prevalencia del síndrome metabólico (coeficiente = 0,0296; IC del 95%: 0,013 a 0,0463, z = 3,49, p = 0,005), el primer episodio también fue un predictor singular de MetS más bajo (coeficiente = - 0,7517; IC del 95%: - 1,4877 a - 0,0157; z = -2; p = 0,04; r<sup>2</sup> = 0,24). No hubo datos en el trastorno bipolar de primer episodio o en los pacientes con trastorno depresivo mayor, lo que impidió una comparación con los pacientes con múltiples episodios.

### Variables demográficas

Un metanálisis de riesgo relativo de 64 estudios en que se comparó directamente las frecuencias de síndrome metabólico en varones (33,5%, IC del 95%: 30,0% - 36,7%; Q = 814, p < 0,001; n = 10.798) frente a mujeres (33,4%, IC del 95%: 31,5% - 38,4%; Q = 615, p < 0,001); n = 8.027) participantes con EMG no reveló diferencias de género (RR = 0,94; IC del 95%: 0,85 - 1,02; X<sup>2</sup> = 2,06, p = 0,15; Q = 232,9; p < 0,011).



**Tabla 1.** Diferencias geográficas en la prevalencia del síndrome metabólico combinada (MetS)

Región	Número de estudios	Prevalencia de MetS combinada	Q de Cochran
Australia y Nueva Zelanda*	6	50.2% (95% CI: 35.3%-65.0%)	73.8, p<0.001
Medio Oriente	6	35.3% (95% CI: 31.3%-39.5%)	1287.6, p<0.001
Norte América	46	32.4% (95% CI: 24.7%-40.8%)	38.0, p<0.001
Europa	81	32.0% (95% CI: 29.4%-34.7%)	1226.4, p<0.001
Asia	50	31.0% (95% CI: 27.7%-34.4%)	691.3, p<0.001
Sudamérica	10	25.8% (95% CI: 20.7%-31.3%) 4	2.3, p<0.001

País	Número de estudios	Prevalencia combinada de MetS	Q de Cochran
Australia	5	50.2% (95% CI: 32.9%-67.4%)	72.7, p<0.001
Corea del Sur	7	38.9% (95% CI: 30.8%-47.3%)	103.3, p<0.001
Países Bajos	11	36.5% (95% CI: 29.0%-44.4%)	167.3, p<0.001
Estados Unidos	38	36.4% (95% CI: 32.0%-40.9%)	1217.8, p<0.001
Croacia	7	33.1% (95% CI: 24.6%-42.3%)	39.1, p<0.001
España	12	31.0% (95% CI: 24.5%-37.9%)	210.3, p<0.001
Finlandia	5	30.4% (95% CI: 21.8%-39.8%)	17.9, p<0.001
Taiwán	13	29.8% (95% CI: 24.7%-35.1%)	124.1, p<0.001
Alemania	6	28.7% (95% CI: 19.2%-39.2%)	62.8, p<0.001
Canadá	5	27.4% (95% CI: 17.3%-38.7%)	44.2, p<0.001
India	16	26.3% (95% CI: 19.0%-34.3%)	193.0, p<0.001
Brasil	8	25.4% (95% CI: 18.5%-32.9%)	39.4, p<0.001

\*Significativamente más alta que en otras regiones  $p < 0,01$

Los análisis de metarregresión señalaron que las frecuencias de síndrome metabólico más altas fueron moderadas por la edad mayor (coeficiente = 0,0278; IC del 95%: 0,0178 – 0,0379,  $z = 5,5$ ;  $p < 0,0001$ ), duración más prolongada de la enfermedad = 0,0339; IC del 95%: 0,0115 – 0,0564,  $z = 2,96$ ,  $p = 0,003$ ) y mayor índice de masa corporal (coeficiente = 0,1537; IC del 95%: 0,095 – 0,2123,  $z = 5,14$ ,  $p < 0,0001$ ), pero no por el antecedente de tabaquismo ( $p = 0,49$ ). Cuando se ingresaron todos los factores predictores significativos en un modelo de metarregresión, el índice de masa corporal (coeficiente = 0,142; IC del 95%: 0,0438 – 0,2405,  $z = 2,83$ ,  $p = 0,004$ ) y la edad (coeficiente = 0,0556; IC del 95%: 0,0025 – 0,1087,  $z = 2,05$ ,  $p = 0,04$ ) permanecieron como factores predictores significativos, no así la duración de la enfermedad ( $p = 0,19$ ). En general, el modelo final fue un predictor significativo de la varianza en el síndrome metabólico ( $z = -3,6$ ,  $p = 0,0003$ ,  $r^2 = 0,19$ ).

En la Tabla 1 se muestran las prevalencias combinadas del síndrome metabólico según región geográfica y país (si  $N \geq 5$ ). La prevalencia del síndrome metabólico fue significativamente más alta en Australia y en Nueva Zelanda que en todas las demás regiones ( $p < 0,001$ ). La prevalencias combinadas del síndrome metabólico por país fluctuaron de 25,4% (IC del 95%: 18,5% - 32,9%) en Brasil a 50,2% (IC del 95%: 32,9% - 67,4%) en Australia.

### Utilización de medicación

Datos de cinco estudios demostraron una tendencia a una menor prevalencia de síndrome metabólico combinada en participantes que recibieron monoterapia (30,4%; IC del 95%:

25,4% -35,5%;  $Q = 15,2$ ,  $p = 0,004$ ;  $n = 1.364$ ) frente a politerapia (35,2%, IC del 95%: 23,8% - 47,5%,  $Q = 18,8$ ,  $p = 0,008$ ;  $n = 313$ ) (RR = 0,81; IC del 95%: 0,66 – 1,01;  $X^2 = 3,41$ ,  $p = 0,065$ ;  $Q = 5,87$ ,  $p = 0,21$ ).

En cuarenta y cinco artículos, incluidos 147 análisis, se informó sobre los antipsicóticos (monoterapia y  $N \geq 5$ ). La prevalencia de síndrome metabólico fue más baja en participantes sin antipsicóticos previos (10,2%; IC del 95%: 6,8% - 14,3%). Entre los que recibieron antipsicóticos, los participantes que tomaban aripiprazol tuvieron la prevalencia más baja de síndrome metabólico (19,4, IC del 95%: 8,0% - 34,2%;  $N = 6$ ), en tanto que los que tomaban clozapina tuvieron la prevalencia más alta (47,2%, IC del 95%: 42,0% - 52,6%;  $N = 30$ ). Los pacientes tratados con amisulprida, antipsicóticos típicos, risperidona, olanzapina y quetiapina tuvieron frecuencias de síndrome metabólico de 22,8% (IC del 95%: 7,6% - 43,2%;  $N = 5$ ), 28,0% (IC del 95%: 19,8% - 37,2%;  $N = 15$ ), 30,7% (IC del 95%: 23,7% - 38,1%;  $N = 20$ ), 36,2% (IC del 95%: 31,8% - 40,9%;  $N = 26$ ) y 37,3% (IC del 95%: 27,4 – 47,8%;  $N = 11$ ), respectivamente.

En la Tabla 2 se presenta una perspectiva general de las oportunidades relativas en que se compara medicamentos individuales (si fue monoterapia y  $N \geq 5$ ) entre sí (a nivel de estudio). Los pacientes tratados con todos los medicamentos antipsicóticos individuales tuvieron un riesgo de síndrome metabólico más alto ( $p < 0,001$ ) en comparación con los participantes sin tratamiento con antipsicótico. Los que se trataron con clozapina constantemente tuvieron una prevalencia de síndrome metabólico significativamente más alta ( $p < 0,001$ ) que los tratados con cualquier otra medicación antipsicótica individual. Los tratados con olanzapina tuvieron una prevalencia de sín-

**Tabla 2.** Oportunidades relativas para el riesgo de síndrome metabólico con fármacos antipsicóticos individuales (si fue monoterapia y N ≥ 5)

Fármaco	Sin antipsicótico previo	Amisulprida	Aripiprazol	Clozapina	Olanzapin	Quetiapina	Risperidona
Amisulprida	3.86*** (↑) (2.54-5.84) N=15; n=999	/	/	/	/	/	/
Aripiprazol	3.25*** (↑) (2.36-4.49) N=16; n=1,319	0.84 (↔) (0.57-1.25) N=11; n=692	/	/	/	/	/
Clozapina	7.81*** (↑) (6.02-10.22) N=22; n=2,398	2.02*** (↑) (1.45-2.83) N=17; n=1,177	2.40*** (↑) (1.91-3.03) N=18; n=2,091	/	/	/	/
Olanzapin	5.87*** (↑) (4.53-7.67) N=22; n=2,633	1.52* (↑) (1.08-2.16) N=15; n=2,006	1.81*** (↑) (1.44-2.27) N=16; n=2,326	0.75*** (↓) (0.65-0.86) N=22; n=3,405	/	/	/
Quetiapina	5.14*** (↑) (3.75-7.07) N=21; n=1,266	1.33 (\$) (0.90-1.97) N=16; n=639	1.58*** (↑) (1.19-2.11) N=17; n=959	0.66*** (↓) (0.53-0.82) N=23; n=2,038	0.88 (↔) (0.70-1.09) N=22; n=2,273	/	/
Risperidona	4.57*** (↑) (3.48-6.03) N=31; n=1,665	1.18 (↔) (0.83-1.69) N=30; n=2,025	1.40*** (↑) (1.10-1.79) N=25; n=1398	0.58*** (↓) (0.50-0.68) N=26; n=1,718	0.78** (↓) (0.66-0.91) N=32; n=2,797	0.89 (↔) (0.70-1.12) N=30; n=3,032	/
Antipsicóticos típicos	4.97*** (↑) (3.83-6.51) N=17; n=2,525	1.28 (↔) (0.91-1.83) N=12; n=1,898	1.53*** (↑) (1.23-1.91) N=13; N=2,218	0.64*** (↓) (0.55-0.73) N=19; n=3,297	0.85* (↓) (0.74-0.97) N=17; n=3,532	0.97 (↔) (0.77-1.21) N=18; n=2,165	1.09 (↔) (0.93-1.28) N=27; n=2,924

\*Bilateral &lt; 0,05; p bilateral &lt; 0,01, \*\*\* p bilateral &lt; 0,001

↑ =mayor riesgo, ↓ =menor riesgo, ↔ =ninguna diferencia de riesgo significativa

drome metabólico significativamente más alta que los pacientes tratados con amisulprida ( $p < 0,05$ ), aripiprazol ( $p < 0,001$ ), risperidona ( $p < 0,01$ ) y antipsicóticos típicos ( $p < 0,05$ ). Los tratados con aripiprazol tuvieron probabilidades de MetS significativamente más bajas en comparación con otros antipsicóticos (excepto en comparación con amisulprida). No se contó con datos suficientes para comparar la prevalencia de síndrome metabólico entre las personas que nunca habían recibido antipsicóticos y las tratadas con antidepresivos específicos o estabilizadores afectivos en poblaciones similares.

### Riesgo de síndrome metabólico y sus componentes en personas con diversos trastornos en comparación con controles de la población general

Treinta estudios también proporcionaron datos sobre la prevalencia de síndrome metabólico en sujetos de control sanos. En un metanálisis de riesgo predictivo combinado, personas con EMG ( $n = 6.610$ ; 29,2%, IC del 95%: 25,9%-32,6%;  $Q = 230$ ,  $p < 0,001$ ), en comparación con controles de la población general ( $n = 101.223$ ; 18,1%, IC del 95%: 15,8% - 20,5%;  $Q = 230$ ,  $p < 0,001$ ), tuvieron un incremento significativo en el riesgo de síndrome metabólico (RR = 1,58; IC del 95%: 1,35 – 1,86,  $p < 0,001$ ;  $Q = 62$ ,  $p = 0,003$ ).

Las personas con enfermedades mentales graves tuvieron un incremento significativo en el riesgo de obesidad abdominal

( $N = 18$ ; RR = 1,43, IC del 95%: 1,23 – 1,66,  $p < 0,001$ ;  $Q = 198,8$ ,  $p < 0,001$ ), concentraciones bajas de colesterol de las HDL ( $N = 19$ ; RR = 1,33, IC del 95%: 1,15 – 1,54,  $p < 0,001$ ;  $Q = 114,7$ ,  $p < 0,001$ ), hipertrigliceridemia ( $N = 19$ ; RR = 1,49, IC del 95%: 1,28 – 1,73,  $p < 0,001$ ;  $Q = 91,2$ ,  $p < 0,001$ ) e hiperglucemia ( $N = 20$ ; RR = 1,51, IC del 95%: 1,24 – 1,84;  $p < 0,001$ ;  $Q = 94,4$ ,  $p < 0,001$ ), con una tendencia estadística a la hipertensión ( $N = 12$ ; RR = 1,12; IC del 95%: 0,99 – 1,28,  $p = 0,07$ ;  $Q = 127,1$ ,  $p < 0,001$ ).

### DISCUSIÓN

A nuestro entender, este es el primer metanálisis del síndrome metabólico y sus componentes que incluye y compara datos de las principales enfermedades mentales graves: esquizofrenia y trastornos psicóticos relacionados, trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor. Aproximadamente un tercio, 32,6% (IC del 95%: 30,8% - 34,4%), de esta población tuvo síndrome metabólico y el riesgo relativo fue 1,58 veces mayor que en la población general respectiva. Las prevalencias de síndrome metabólico fueron constantemente elevadas para cada uno de estos subgrupos diagnósticos en comparación con la población general, y los metanálisis comparativos no revelaron diferencias significativas en esquizofrenia, trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor. Lo que es importante, también demostramos por primera vez a una gran escala metanalítica que el ries-

go de síndrome metabólico difiere significativamente entre los medicamentos antipsicóticos utilizados.

El conocimiento de los factores relacionados con el riesgo de síndrome metabólico más alto puede ayudar a identificar a los individuos con mayor necesidad de vigilancia intensiva e intervención. En congruencia con los estudios de la población (33,34), no identificamos ninguna diferencia significativa entre hombres y mujeres. Nuestros resultados confirman metanálisis previos (22,35) por cuanto la prevalencia de síndrome metabólico fue más alta en individuos con esquizofrenia de múltiples episodios en comparación con personas en su primer episodio. El metanálisis actual se suma a la literatura de que un diagnóstico de primer episodio es incluso un factor predictor único de una menor prevalencia de síndrome metabólico independientemente de la media de edad.

También en congruencia con los datos de la población general (36) e investigaciones previas en personas con esquizofrenia (23), la edad creciente fue un factor predictor clave de síndrome metabólico. Cuando la edad y la duración de la enfermedad se incluyeron en el mismo modelo, la edad fue un factor determinante del síndrome metabólico más importante. Sin embargo, esto también puede deberse a los datos limitados disponibles para la duración de la enfermedad en comparación con los datos de la edad. Puesto que la edad también es un factor de riesgo relevante para el síndrome metabólico en la población general, el riesgo relativo de síndrome metabólico en comparación con la población general es máximo en personas más jóvenes con enfermedades mentales graves y en aquellas tratadas con antipsicóticos (37,38). Tomando en cuenta los datos metanalíticos actuales, al parecer el efecto acumulado a largo plazo de conductas deficientes relacionadas con la salud y la utilización de medicación psicoactiva aumenta al máximo el riesgo de personas con enfermedades mentales graves para trastornos cardiometabólicos más que el diagnóstico psiquiátrico en sí.

Nuestros datos señalan que los pacientes que reciben todos los fármacos antipsicóticos tienen más riesgo de síndrome metabólico en comparación con los que nunca han recibido antipsicóticos. En congruencia con la bibliografía disponible (11,32, 39 – 41), el riesgo de síndrome metabólico fue significativamente más alto con clozapina, seguido de olanzapina. Así mismo, el riesgo de síndrome metabólico fue significativamente más bajo con aripiprazol que con cada uno de los antipsicóticos para los cuales se contó con datos, incluidos los antipsicóticos típicos combinados, con la única excepción de la amisulprida. Es digna de notar la prevalencia más baja del síndrome metabólico para el aripiprazol, ya que a menudo se prescriben antipsicóticos con riesgo cardiometabólico más bajo en estudios a corto plazo a los pacientes con mayor riesgo, lo cual puede conducir a un riesgo cardiometabólico no reducido e incluso aumentado en contextos naturalistas (42).

Nuestro metanálisis también resaltó diferencias geográficas en el síndrome metabólico, lo que indica la posible influencia del estilo de vida y otros factores ambientales con o sin diferencias de riesgo genético. Sin embargo, este hallazgo puede estar un poco afectado por diferentes criterios del síndrome metabólico, con criterios de IDF, que se suelen utilizar en estudios australianos, lo que se relaciona con mayores prevalencias de síndrome metabólico. No obstante, las personas con enfermedades mentales graves tienen más probabilidades que la población general de tener conductas no saludables relaciona-

das con el estilo de vida, como el ser sedentarias (43), fumar (44) y el consumir tipos de alimentación con alto contenido de lípidos saturados y azúcares refinados, y bajo contenido de frutas y verduras (45), lo que les incrementa el riesgo de síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares en relación con la población general. Por consiguiente, la detección y el tratar de minimizar los factores de riesgo (incluidos factores relacionados con estilo de vida adverso y selección y uso de antipsicóticos) debiera ser una prioridad clave en el tratamiento interdisciplinario de las personas con EMG (46-49).

Si bien este es el metanálisis más exhaustivo y minucioso del síndrome metabólico en personas con enfermedades mentales graves que se haya realizado hasta el presente, reconocemos algunas limitaciones que en gran parte están relacionadas con los datos primarios. En primer lugar hubo una heterogeneidad metodológica considerable entre los estudios. En segundo lugar, dado que los hallazgos de nuestro estudio estuvieron basados en datos transversales más que longitudinales, no se puede deducir con certeza la direccionalidad de la relación entre la utilización de medicación y las variables metabólicas observadas; es decir, es posible que las personas con factores de riesgo metabólico inherentemente más considerables puedan tener más probabilidades de recibir antipsicóticos. En tercer lugar, variables como los subtipos clínicos de depresión mayor y trastorno bipolar y la utilización concomitante o previa de antidepresivos y estabilizadores afectivos no se comunicaron o se informaron o se ajustaron en grado insuficiente en casi todos los estudios disponibles. En cuarto lugar, una amenaza a la validez de todo metanálisis es el sesgo de publicación y la heterogeneidad que observamos en varios de nuestros análisis. Sin embargo, aunque los principales hallazgos fueron heterogéneos, también fueron muy robustos y no estuvieron influenciados por el sesgo de publicación, siendo prácticamente inalterados después de aplicar el método de poder y completar. En quinto lugar, hubo datos inadecuados sobre la distribución étnica y las conductas relativas al estilo de vida, lo que impide la evaluación metanalítica de estos factores como variables moderadoras o mediadoras. Pese a las advertencias antes señaladas, este es el estudio más extenso del riesgo del síndrome metabólico y sus moderadores en personas con enfermedades mentales graves, y el primer metanálisis en que se combina o se compara todos los datos disponibles en pacientes con esquizofrenia, trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor, en que se compara el riesgo del síndrome metabólico con diferentes antipsicóticos y se compara el riesgo combinado de tres categorías principales de enfermedades mentales graves así como los grupos diagnósticos individuales con grupos de control de la población general evaluados y equiparados al mismo tiempo.

Puesto que los medicamentos antipsicóticos se utilizan cada vez más como tratamientos de primera opción para el trastorno bipolar (50) y el trastorno depresivo (51), se necesita urgentemente investigación sobre los mecanismos subyacentes para el desarrollo de anomalías metabólicas después del inicio de la farmacoterapia. En estudios futuros también se debiera analizar si diferentes subtipos clínicos de depresión (es decir, melancólica o atípica) y trastornos bipolar (por ejemplo, de tipo 1 o 2, mixto ciclotímico), diferentes estados afectivos (maníacos, depresivos o eutímicos) o diferentes antidepresivos o estabilizadores afectivos modulan en grado significativo el riesgo de síndrome metabólico. Por ejemplo, estudios previos (52) revelaron que algunos antidepresivos en algunas circunstancias



pueden reducir la hiperglucemia, normalizar la homeostasis de la glucosa y también aumentar la sensibilidad a la insulina, en tanto que otros, incluidos los antidepresivos tricíclicos, pueden exacerbar la disfunción glucémica o tener escaso efecto sobre la homeostasis de la glucosa (53,54). Así mismo, las personas con depresión atípica tienen concentraciones de marcadores inflamatorios significativamente más altas, al igual que índice de masa corporal, perímetro de la cintura y triglicéridos, y cifras más bajas de colesterol de las HDL que las personas con depresión melancólica (55).

La fisiopatología subyacente a la relación entre las enfermedades mentales graves y el síndrome metabólico es compleja y no se comprende bien, precisando mayor investigación. Evidencia emergente (56-59) señala que comparten manifestaciones fisiopatológicas, las que comprenden disfunción hipotálamico-hipofisaria-suprarrenal y mitocondrial, neuroinflamación, enlaces genéticos comunes e interacciones epigenéticas. La investigación futura debiera evaluar de manera exhaustiva los factores de riesgo para el síndrome metabólico y evaluar el esquema y las intervenciones de vigilancia óptimas. Además, es necesario el seguimiento a largo plazo para documentar con exactitud el surgimiento de resultados a más largo plazo, tales como diabetes, cardiopatía isquémica, costos médicos y mortalidad prematura (58).

## Agradecimientos

Los autores están muy agradecidos con los siguientes investigadores por remitir datos adicionales: K. Blank (Hartford Hospital, Hartford, CT, USA); R.K. Chadda (All India Institute of Medical Sciences, Ansari Nagar, New Delhi, India); R. Chengappa (Universidad de Pittsburgh, Escuela de Medicina, Pittsburgh, PA, USA); H.-W. Chiu (Universidad Médica de Taipei, Taipei, Taiwán); D. Cohen (Gesstelijke Gezondheidszorg Noord-Holland Noord, los Países bajos); T. Cohn (Universidad de Toronto, Toronto, Canadá); J. Crilly y J. S. Lambert (Centro médico de la Universidad de Rochester, Rochester, Nueva York, Estados Unidos); V. Ellingrod (Colegio de Farmacia de la Universidad de Michigan, Ann Arbor, MI; Estados Unidos); S. Grover (Instituto de postgrado de Educación Médica e Investigación, Chandigarh, India); T. Heiskanen y H. Koponen (Hospital de la Universidad de Kuopio, Kuopio, Finlandia); P. Ifteni (Universidad de Transilvania, brazo, Rumania); F. Lamers (Centro Médico de la Universidad VU de Ámsterdam, Ámsterdam, Países Bajos); G. J. L'Italien (Escuela de Medicina de la Universidad de Yale, New Haven, CT, Estados Unidos); P. Mackin (Universidad de Newcastle, Newcastle upon Tyne, UK); J. Meyer (Universidad de California, San Diego, CA, Estados Unidos); H. Mulder (Universidad de Utrecht, Hospital de Utrecht y Wilhelmina, Assen, los Países Bajos); J. K. Patel (Escuela Médica de la Universidad de Massachusetts, Worcester, MA, Estados Unidos); T. Sánchez-Araña Moreno (Hospital de la Merced, Osuna, España); K. Taxis (Universidad de Groninga, Groninga, los Países Bajos); P. J. Teixeira (Instituto de Providencia dos Servidores do Estado de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil); S. Tirupati (Hospital James Fletcher Newcastle, New South Wales Australia); B. Vuksan (Centro del Hospital de la Universidad Zagreb, Zagreb, Croacia).

## Bibliografía

- Osborn DPJ, Levy G, Nazareth I et al. Relative risk of cardiovascular and cancer mortality in people with severe mental illness from the United Kingdom's General Practice Research Database. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:242-49.
- Reininghaus U, Dutta R, Dazzan P et al. Mortality in schizophrenia and other psychoses: a 10-year follow-up of the ÆSOP first-episode cohort. *Schizophr Bull* 2015;41:664-73.
- Chang CK, Hayes RD, Perera G et al. Life expectancy at birth for people with serious mental illness from a secondary mental health care case register in London, UK. *PLoS One* 2011;6:e19590.
- Lawrence D, Hancock KJ, Kisely S. The gap in life expectancy from preventable physical illness in psychiatric patients in Western Australia: retrospective analysis of population based registers. *BMJ* 2013;346:f2539.
- Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1123-31.
- Hoang U, Goldacre MJ, Stewart R. Avoidable mortality in people with schizophrenia or bipolar disorder in England. *Acta Psychiatr Scand* 2013;127:195-201.
- De Hert M, Correll CU, Bobes J et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry* 2011;10:52-77.
- Mitchell AJ, Lord O. Do deficits in cardiac care influence high mortality rates in schizophrenia? A systematic review and pooled analysis. *J Psychopharmacol* 2010;24(Suppl. 4):69-80.
- Mitchell AJ, Lord O, Malone D. Differences in the prescribing of medication for physical disorders in individuals with v. without mental illness: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2012;201:435-43.
- Mitchell AJ, Malone D, Doebbeling CC. Quality of medical care for people with and without comorbid mental illness and substance misuse: systematic review of comparative studies. *Br J Psychiatry* 2009;194:491-9.
- De Hert M, Vancampfort D, Correll CU et al. Guidelines for screening and monitoring of cardiometabolic risk in schizophrenia: systematic evaluation. *Br J Psychiatry* 2011;199:99-105.
- Mitchell AJ, Delaffon V, Vancampfort D et al. Guideline concordant monitoring of metabolic risk in people treated with antipsychotic medication: systematic review and meta-analysis of screening practices. *Psychol Med* 2012;42:125-47.
- Gami AS, Witt BJ, Howard DE et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:403-14.
- Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2006;119:812-9.
- Mottillo S, Filion KB, Genest J et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1113-32.
- Expert Panel on Detection and Evaluation of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels RS et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw P. The metabolic syndrome, a new worldwide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diab Med* 2006;23:469-80.
- World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization, 1999.



20. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-5.
21. Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K et al. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders – a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2013;39:306-18.
22. Mitchell AJ, Vancampfort D, De Herdt A et al. Is the prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities increased in early schizophrenia? A comparative meta-analysis of first episode, untreated and treated patients. *Schizophr Bull* 2013;39:295-305.
23. Vancampfort D, Vansteelandt K, Correll CU et al. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in bipolar disorder: a metaanalysis of prevalence rates and moderators. *Am J Psychiatry* 2013;170:265-74.
24. Vancampfort D, Correll CU, Wampers M et al. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in patients with depression: a meta-analysis of prevalence rates and moderators. *Psychol Med* 2014;94:2017-28.
25. Bartoli F, Carra G, Crocarno C et al. Bipolar disorder, schizophrenia, and metabolic syndrome. *Am J Psychiatry* 2013;170:927-8.
26. Vancampfort D, Mitchell AJ, Correll CU et al. Response to Bartoli et al. *Am J Psychiatry* 2013;170:928-9.
27. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Metaanalysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000;283:2008-12.
28. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. The PRISMA 660 Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA Statement. *PLoS Med* 2009;6:e1000097.
29. Egger M, Davey SG, Schneider M et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629-34.
30. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994;50:1088-101.
31. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7:177-88.
32. Duvall S, Tweedie R. A non-parametric 'trim and fill' method for assessing publication bias in meta-analysis. *J Am Stat Assoc* 2000;95:89-98.
33. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-9.
34. Park YW, Zhu S, Palaniappan L et al. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2003;163:427-36.
35. Vancampfort D, Wampers M, Mitchell AJ et al. A meta-analysis of cardio-metabolic abnormalities in drug naïve, first-episode and multi-episode patients with schizophrenia versus general population controls. *World Psychiatry* 2013;12:240-50.
36. North BJ, Sinclair DA. The intersection between aging and cardiovascular disease. *Circ Res* 2012;110:1097-108.
37. De Hert M, van Winkel R, Van Eyck D et al. Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2006;2:14.
38. De Hert M, Detraux J, van Winkel R et al. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol* 2011;8:114-26.
39. Hammerman A, Dreier J, Klang SH et al. Antipsychotics and diabetes: an age-related association. *Ann Pharmacother* 2008;42: 1316-22.
40. Nielsen J, Skadhede S, Correll CU. Antipsychotics associated with the development of type 2 diabetes in antipsychotic-naïve schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology* 2010;35: 1997-2004.
41. Correll CU, Robinson DG, Schooler NR et al. Cardiometabolic risk in first episode schizophrenia-spectrum disorder patients: baseline results from the RAISE-ETP Study. *JAMA Psychiatry* 2014;71:1350-63.
42. Kessing LV, Thomsen AF, Mogensen UB et al. Treatment with antipsychotics and the risk of diabetes in clinical practice. *Br J Psychiatry* 2010;197:266-71.
43. Vancampfort D, Probst M, Knapen J et al. Associations between sedentary behaviour and metabolic parameters in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2012;200:73-8.
44. Dickerson F, Stallings CR, Origoni AE et al. Cigarette smoking among persons with schizophrenia or bipolar disorder in routine clinical settings, 1999-2011. *Psychiatr Serv* 2013;64:44-50.
45. Bly MJ, Taylor SF, Dalack G et al. Metabolic syndrome in bipolar disorder and schizophrenia: dietary and lifestyle factors compared to the general population. *Bipolar Disord* 2014;16:277-88.
46. De Hert M, Dekker JM, Wood D et al. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry* 2009;24:412-24.
47. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Goldstein BI et al. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid metabolic disorders. *Ann Clin Psychiatry* 2012;24:69-81.
48. Vancampfort D, De Hert M, Skjerven LH et al. International Organization of Physical Therapy in Mental Health consensus on physical activity within multidisciplinary rehabilitation programmes for minimising cardio-metabolic risk in patients with schizophrenia. *Disabil Rehabil* 2012;34:1-12.
49. Gierisch JM, Nieuwsma JA, Bradford DW et al. Pharmacologic and behavioral interventions to improve cardiovascular risk factors in adults with serious mental illness: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2014;75:424-40.
50. Pillarella J, Higashi A, Alexander GC et al. Trends in use of second-generation antipsychotics for treatment of bipolar disorder in the United States, 1998-2009. *Psychiatr Serv* 2012;63:83-6.
51. Davidson JR. Major depressive disorder treatment guidelines in America and Europe. *J Clin Psychiatry* 2010;71:e04.
52. Hennings JM, Schaaf L, Fulda S. Glucose metabolism and antidepressant medication. *Curr Pharm Des* 2012;18:5900-19.
53. Mojtabai R. Antidepressant use and glycemic control. *Psychopharmacology* 2013;227:467-77.
54. Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J et al. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in patients with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry* 2015;14:119-36.
55. Lamers F, Vogelzangs N, Merikangas KR et al. Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression. *Mol Psychiatry* 2013;18:692-9.
56. Nousen EK, Franco JG, Sullivan EL. Unraveling the mechanisms responsible for the comorbidity between metabolic syndrome and mental health disorders. *Neuroendocrinology* 2013;98:254-66.
57. Manu P, Correll CU, Wampers M et al. Markers of inflammation in schizophrenia: association vs. causation. *World Psychiatry* 2014;13:189-92.
58. Rethorst CD, Bernstein I, Trivedi MH. Inflammation, obesity, and metabolic syndrome in depression: analysis of the 2009-2010 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *J Clin Psychiatry* 2014;75:1428-32.
59. Correll CU, Joffe BI, Rosen LM et al. Cardiovascular and cerebrovascular risk factors and events associated with second-generation antipsychotic compared to antidepressant use in a non-elderly adult sample: results from a claims-based inception cohort study. *World Psychiatry* 2015;14:55-62.